

⑨ 日本国特許庁(J P)

⑩ 特許出願公表

⑫ 公表特許公報(A)

平5-509008

⑬ 公表 平成5年(1993)12月16日

⑭ Int. Cl.⁹
A 61 M 29/02

識別記号

庁内整理番号
9052-4C審査請求 未請求
予備審査請求 有

部門(区分) 1(2)

(全 12 頁)

⑮ 発明の名称 生体吸収性ステント

⑯ 特 願 平3-510977

⑰ 出 願 平3(1991)5月17日

⑱ 翻訳文提出日 平4(1992)11月18日

⑲ 国際出願 PCT/US91/03454

⑳ 国際公開番号 WO91/17789

㉑ 国際公開日 平3(1991)11月28日

優先権主張 ㉒ 1990年5月18日 ㉓ 米国(U S) ㉔ 524,884

㉕ 発 明 者 スタック、リチャード・エス アメリカ合衆国、ノース・カロライナ州 27514、チャペル・ヒル、フアルコン・ブリッジ・ロード 6913

㉖ 出 願 人 スタック、リチャード・エス アメリカ合衆国、ノース・カロライナ州 27514、チャペル・ヒル、フアルコン・ブリッジ・ロード 6913

㉗ 代 理 人 弁理士 鈴江 武彦 外3名

㉘ 指 定 国 A T(広域特許), A U, B E(広域特許), C A, C H(広域特許), D E(広域特許), D K(広域特許), E S(広域特許), F R(広域特許), G B(広域特許), G R(広域特許), I T(広域特許), J P, L U(広域特許), N L(広域特許), S E(広域特許)

最終頁に続く

請求の範囲

1. 第1の端部、第2の端部、及び前記第1の端部から第2の端部まで連通して定義された流路を有する管状の主要部分を含む管腔内のステントであって、前記管状の主要部分は、身体経路内の管腔配置に合わせた大きさであり、前記主要部分は実質的に円筒状に巻かれた生体吸収性材料からなり、生体吸収性材料は多孔質であるか又は孔を有しており、主要部分は第1の減少した断面の大きさから、第2の拡大した断面の大きさまで自己膨脹し、それによって、主要部分は身体経路の目的部位まで管腔内的に移動し、前記身体経路の目的部位に係合しかつ支えるように、第2の拡大された直径まで膨脹し、主要部分は前記生体吸収性材料を縮径形状に保持するための手段と、生体吸収性材料を拡大径形状に保持するための手段とを含み、前記ステントは、その上に被覆された又はその中に組み込まれた治療上有効量の薬剤を有することを特徴とするステント。

2. 前記生体吸収性材料がポリマー材料である請求項1に記載のステント。

3. 基端部と先端部とを有する導入カテーテル、基端部と先端部とを有する外部シース部材、及び基端部と先端部とを有する内部シース部材を包含し、前記外部シース部材は導入カテーテル内に摺動可能に取り付けられ、前記内部シース部材は外部シース部材内に摺動可能に取り付けられ、ステントは内部シース部材の先端方向の、外部シース部材の先端部に取

り付けられたカテーテルアセンブリとの組合わせである請求項1に記載のステント。

4. 先端部と基端部と、前記先端部に与えられた膨脹可能なバルーンとを含み、膨脹可能なバルーンの外表面にステントが取り付けられた請求項1に記載のステント。

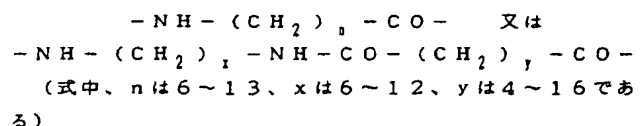
5. 前記ステントが生体親和性ニカワ及び生体親和性接着剤の1つで膨脹可能なバルーンに接着された請求項4に記載のステント。

6. 前記ポリマー材料がポリ-L-ラクチドを含む請求項2に記載のステント。

7. 前記生体吸収性材料が、生体吸収性ポリエステルと薬理的に受容可能な酸とを含む請求項1に記載のステント。

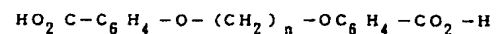
8. 前記ポリエステルが、ポリ-L-ラクチドを含み、前記酸がフマル酸である請求項7に記載のステント。

9. 前記生体吸収性材料が、下記式



のポリアミドを含む請求項1に記載のステント。

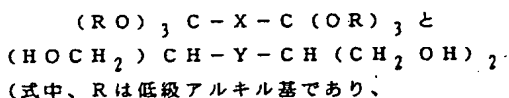
10. 前記生体吸収性材料が、下記式



(式中、n は 2 ~ 8 である)

のポリハイドライドを含む請求項1に記載のステント。

11. 生体吸収性材料が、



X及びYは、個々に $-\text{C}_6\text{H}_4-$ 、又はnが1~12の $-(\text{CH}_2)_n-$ 、又はそれらの組み合わせである)

の反応により生じたポリオルトエステルを含む請求項1に記載のステント。

12. 前記薬剤が平滑筋細胞抑制剤である請求項1に記載のステント。

13. 前記薬剤が血管拡張剤である請求項1に記載のステント。

14. 前記薬剤が抗血小板剤又は抗血栓剤である請求項1に記載のステント。

15. 前記薬剤がコラーゲン抑制剤である請求項1に記載のステント。

16. i) ステントの外層の膨潤を与えるような条件下で、前記フィラメントを膨潤させる溶媒に、ステントが形成されているフィラメントを接触させること、及び

ii) 工程i) で得られたフィラメントを、前記フィラメントの膨潤した外層内に試薬が拡散するような条件下で、前記フィラメントに対して非溶媒である試薬であって、前記溶媒をともしう溶液で形成された試薬に接触させ、それによって、前記フィラメントの外層中の相分離と細孔形成とを引き起こすこと

を含む請求項1に記載のステントの表面の細孔の形成方法。

ることを特徴とするステント。

21. 保持手段が、前記生体吸収性材料の第1及び第2の周辺の端部の摩擦的な係止を含む請求項20に記載のステント。

22. 前記生体吸収性材料が少なくとも1つの細片状であり、前記保持手段が、生体吸収性材料の細片の第1の端部に取り付けられた伸びた接合部材であり、生体吸収性材料の第2の端部が前記接合部材に対して摺動可能である請求項20に記載のステント。

23. 第1及び第2の接合部材が与えられ、接合部材の1つが、生体吸収性材料の前記シートの第1の端部に堅く取付けられた請求項22に記載のステント。

24. 前記接合部材のそれぞれが、材料の細片を受け取るための摺動可能な手段を含む請求項23に記載のステント。

25. 複数の生体吸収性材料の細片が与えられる請求項22に記載のステント。

26. 前記主要部分が、複数の尖叉受容空洞と複数の尖叉部材とを含み、前記尖叉部材がその第1の端部で尖叉受容空洞の第1の端部に接合され、尖叉部材の第2の端部が尖叉受容空洞の第2の端部に挿入された請求項20に記載のステント。

27. 第1の端部、第2の端部、及び前記第1の端部から第2の端部まで連通して定義された流路を有する管状の主要部分を含む管腔内のステントであって、前記管状の主要部分は、身体経路内の管腔内配置に合わせた大きさであり、前記主要部分は多孔質であるか又はそれを通った孔を有する生体吸収性材料からなり、それによって、主要部分の組織内包が促進

17. 前記細孔が、フィラメントからのステントの形成に先立ってフィラメントの外層中に形成される請求項16に記載の方法。

18. 前記細孔が、フィラメントからのステントの形成後にフィラメントの外層中に形成される請求項16に記載の方法。

19. i) ステントが形成されているフィラメントの外層に細孔を形成すること、

ii) 薬剤とゲル形成剤とを含む組成物を、細孔内に導入すること、及び

iii) 前記組成物をゲルとして硬化させること

を含む請求項1に記載のステント中に薬剤を取り込む方法。

20. 第1の端部、第2の端部、及び前記第1の端部から第2の端部まで連通して定義された流路を有する管状の主要部分を含む管腔内のステントであって、前記管状の主要部分は、身体経路内の管腔内の配置に合わせた大きさであり、前記主要部分は実質的に円筒状に巻かれた生体吸収性材料からなり、生体吸収性材料は多孔質であるか又は孔を有しており、主要部分は第1の減少した断面の大きさから、第2の拡大した断面の大きさまで膨脹可能であり、それによって、主要部分は、身体経路の目的部位まで管腔内的に移動し、前記身体経路の目的部位に係合しかつ支えるように、第2の拡大された直径まで膨脹させ、主要部分は前記生体吸収性材料を縮径形状に保持するための手段と、生体吸収性材料を拡大径形状に保持するための手段とを含み、前記ステントは、その上に被覆された又はその中に組み込まれた治療上に有効量の薬剤を有す

されて、血液がその中を通して流れることが可能となり、前記生体親和性材料は、その上に被覆された、その内部に含浸させた、又はその中に内包された薬剤を有するステント。

明 細 書

生体吸収性ステント

発明の分野

本発明は、身体経路の開通性を維持するためのステントに関する。開通性を維持することに加えて、ステントは、局所的な薬理治療を行なうための薬剤放出手段として役立つ。本発明は、冠動脈の血管形成の分野に特に適用され、それに関して説明される。その理解において、本発明は主として、急性動脈閉鎖を治療するため、及び血管形成後の再狭窄を防止するための、冠動脈のような血管内に配置するための生体吸収性の（即ち生体分解性の）ステントに関する。一方、本発明ではまた、尿管及びファロピウス管のような他の身体経路の開通性を膨脹させ維持することに適用することが有利であることがわかっている。

従来の技術

冠動脈の血管形成は、局部麻酔のもとで、大腿動脈を通して導かれ、冠動脈中の狭窄病変の部位に進む拡張カテーテルを有するカテーテルシステムの使用を典型的に含む。膨脹カテーテルは、例えば、冠動脈の目的とする狭窄部位の中に一旦設置されると、流体で膨脹せしめられるバルーンカテーテルである。バルーンが膨脹するに従って、血管壁に沿ったアテローム性動脈硬化症物質は圧縮され、それによって冠動脈を通る流路は拡張する。

を切断することによって作製される。結果として、長さ切断工程からの金属ブロングは、ステントの長さ方向の両端部に残るといふ欠点がある。末端ブロングとともにステントを形成するために使用される金属の本来の硬さは、目的とする血管への経路に沿った健康な組織を傷つけるという観点からの危険性と同様に、目的とする狭窄病変部位への血管の案内をも困難にする。さらに、ステントが、一旦目的とする血管中に永久に設置されると、患者の心臓の鼓動は、末端ブロングが、内皮被包の後でさえ動脈の狭窄部位の隣りの健康な血管壁を傷つけることを引き起こす。結局、金属製ステントは長期に渡って血管内に埋め込まれることを意図されるので、血液へのステントの連続した露出は、血管内における望ましくない血栓の形成に導く。

発明の概要

それゆえ、冠動脈のような血管内に設置するためのステントを提供することは望ましく、そのステントは、潰れに対して血管を支えるのに十分な環強度を有し、冠動脈の狭窄部位の位置への、安全で効果的な導入のために十分に柔軟である。埋め込み後に心臓の鼓動の連続的な応力に曝された際ですら、ステントの両端部における動脈の破壊、又は動脈瘤の形成を避けるために、柔軟なステントを提供することもまた望ましい。

或いは、必ずしも必要ではないが、好ましくは生体吸収性シートとしてそのようなステントを形成することが望ましく、そのシートは、実質的に円筒状に巻かれ、生体吸収又は生体

バルーン血管形成は、比較的通常の満足すべき手段となったが、血管形成後の再狭窄が、しばしば発生する。さらに、アテローム性動脈硬化症プラークは膨脹中に亀裂を生じ、冠動脈が後に潰れる可能性を非常に増大させる。

それゆえ、アテローム性動脈硬化症プラークを圧縮された状態に維持し、一方それと同時に血管の潰れを避けることによって、冠動脈のような血管の再狭窄を避ける、又は最小限にすることは望ましい。

前述の目的に伴って金属製ステントが開発され、バルーンカテーテルによって血管部分を拡張させた後に、又はアテローム性動脈硬化症プラーク圧縮の際に、冠動脈の狭窄部位に設置するために通された。

そのような金属製ステントの1つは、ヨーロッパで提案され、試験され、Sigwart等の論文 "Intravascular Stent to Prevent Occlusion and Restenosis after Transluminal Angioplasty" New England Journal of Medicine, Vol. 316, 12, March 19, 1987, pp. 701-706に記載された。このステントは、直径を上げ、一方同時に長さを減少させ、また直径を縮小し、一方同時に伸ばすことができる金属製の "Chinese finger handcuff" である。ステントは、歪み力が取り除かれた後は、その歪んだ形状を維持する。

金属ステントは、金属メッシュの細長い管から所望の長さ

分解が血管の内腔内ではなく血管の壁の内部に生じるように、内皮細胞をステントの内側及び外側に成長させるように、さらに、例えばステントが血管の分岐を横切る場合、ステントを通して血液が流れるように、その中に細孔、及びそれを通して定義された孔の少なくとも一方を有する。

血管形成部位の治療の後に、血管壁内部に吸収されることによって、長期にわたった埋め込みの制限を避けるステントを提供することもまた望ましい。生体吸収性/生体内分解性材料のストランドのメッシュ状、又はラセン状配列の生体吸収性ステントを形成することも、さらに望ましい。それは、生体内分解が、溶解した物質の塞栓形成を導く血管の内腔内ではなく、血管壁の内部に生じるように、血管形成部位の内皮細胞が、ステントの内側及び外側に成長することを可能にする。

生体吸収性ステントは、本発明にしたがって提供され、冠動脈血管形成後の血管壁を支持することができるが、従来技術の金属製ステントの欠点を克服する。より具体的には、本発明は、例えば、冠動脈の狭窄部位のような位置に設置される生体吸収性ステントに関し、このステントは、冠動脈の目的部位への安全で有効な導入のために、及び心臓の鼓動からの連続的な応力に曝される間、動脈の破壊又は動脈瘤の形成を避けることができるように柔軟である。本発明にしたがって形成されたステントは、生体吸収性材料の複数のストランドから形成された自己膨脹性ステントとすることができる。このステントは、冠動脈の目的部位へのステントの導入を容

易にする縮径を有するように変形させることができ、一旦動脈の目的部位に設置されると、予め形成された形状まで膨脹させて、血管のその部位を拡大して支持することができる。或いは、本発明にしたがったステントは、生体吸収性又は生体内分解性材料のシートとすることができ、実質的に円筒状に巻かれ、比較的縮小された形状にステントを維持している力が取り除かれた場合、材料の記憶によって、直径を膨脹させる傾向がある。

本発明にしたがって提供された自己膨脹性ステントは、ステントをコンパクトな縮径の形状に保持するカテーテル内における、動脈の狭窄部位へ移動させることができる。その後、ステントは、狭窄病変の位置でカテーテルデリバリーシステムから放出され、そこで予め決められた形状に戻される。或いは、本発明のステントは、ステントの配置が望まれるまで、直径が減少された形状にステントを維持する膨脹可能なデリバリーデバイスに取り付けられることができる。つぶれた形状にステントを維持する力は、予め決められた所望の形状までステントを膨脹させるために緩和される。最終形状までのステントの膨脹は、例えば、バルーンカテーテルを膨らませることによって増大及び／又は促進させることができ、それによってステントを血管壁に接触させ、ステント構造物の被包を引き起こすとともに、血管の最大の支持を保證する。その点で、ステントの膨脹が狭窄病変の位置において促進される場合には、ブラックは、前膨脹よりも又はそれに加えて、ステントが設置された時に圧縮されることことができる。

て与えられたステントの導入の立面図。

図2は、図1に示すタイプのカテーテルデリバリーシステム内に設置された、本発明にしたがって与えられたステントの拡大した立面図。

図3は、血管の目的部位内に設置された本発明のステントを示す拡大した部分立面図。

図4は、デリバリーカテーテルアセンブリからはずした後の、図3と同様の拡大した立面図。

図5は、バルーンカテーテルの潰れたバルーンに取り付けられた縮径の、本発明にしたがって形成されたステントの斜視図。

図6は、バルーンカテーテルが膨脹してステントの緩和及び膨脹の後の本発明のステントを示す斜視図。

図7は、本発明の他の態様のステントを示す斜視図。

図8は、縮径の形状における図7のステントの断面図。

図9は、図8の部分Aの拡大図。

図10は、図8の部分Bの拡大図。

図11は、拡大した断面形状における図7のステントの断面図。

図12は、図11の部分Cの拡大図。

図13は、図11の部分Dの拡大図。

図14は、本発明のさらに他の態様の斜視図。

図15は、直径を減少させて巻いた形状における図14の態様を示す端面図。

図16は、拡張した形状における図14のステントの端面

図。当業者は、本発明にしたがって形成されたステントはまた、縮径の形状から膨脹可能であること（自己膨脹とは反対に）を理解するであろう。そのようなステントは、膨脹可能なカテーテルの先端部における縮径した形状の病変の部位まで運ばれることができ、組み合わされたカテーテルの膨脹可能な部分の膨脹によって、支持する直径まで生体内で膨脹させることができる。本発明にしたがった膨脹可能なステントは、以下に詳述するようなメッシュタイプの形状でもよく、生体親和性、好ましくは生体吸収性材料のシートの形状とすることが有利である。本発明にしたがった膨脹可能なステントは、互いに接合した複数の生体吸収性材料のシート又は細片から形成することもでき、前記生体吸収性材料の細片を互いに接合するための手段は、縮径の形状にステントを保持するための手段と、膨脹又は拡大した形状にステントを保持するための手段とを提供する。減少又は膨脹した形状に生体吸収性ステントを保持するための手段は、特にステントが生体吸収性材料のシート又はセグメントである場合に、生体吸収性シートの隣接する部分間の単なる摩擦力で有り得る。

他の目的、構造の関連部材の操作及び作用の方法、及び製造の部分と経済性との組み合わせのみならず、本発明の特徴は、図面を参照した以下の詳細な記述の考察によって、より明らかになるであろうが、それらは全て、本発明の一部を構成するものである。

図面の簡単な説明

図1は、冠動脈内の狭窄病変の部位に、本発明にしたがっ

図。

図17は、本発明のまたさらに他の態様を示す斜視図。

図18は、図17の態様の端面図。

発明の好ましい実施例の詳細な説明

本発明のステントは、膨脹可能型又は自己膨脹型のいずれかである。自己膨脹タイプのステントの詳細な説明は、以下で与えられる。本発明にしたがって提供された自己膨脹ステントは、複数の生体内分解性材料のストランドで菱形連続模様(diamond-braided)状に織ることができる。例えば、自己膨脹性ステントは、生体吸収性ポリマーの8本のストランドから織ることができる。こうして、生体吸収性ステントを形成するためのストランドは、押出されて引き出され、その後、基本となる管状ステント状に編まれる。その後、ステントの長さを切断して熱硬化させる。ステントの切断された両端部は、例えばレーザー、加熱、超音波、又はニカフによって互いに接合される。そのようにして形成されたステントは、長さ及び／又は直径が歪むと、外部の力が緩和された際に予め決められた形状に戻る、又は戻る傾向であるような記憶特性を有する。こうして、ステントは、その直径を減少させるように歪ませ、続いて緩和させた場合、自己膨脹する。結局、ステントはある材料で形成され、200 mm Hgを越えるつぶれ圧力に耐え得るように編まれる。

本発明の生体吸収性ステント10を狭窄病変の位置まで移動させるために、ステントが血管を容易に進んで、冠動脈の目的部位に至り、動脈の縮径部内に配置することができるよ

うに、ステントの外径を減少させる必要がある。こうして、ステントは、例えばステントを伸ばすことによって縮小されなければならない、対応する直径の減少を可能にし、デリバリープロセスの間、そのような縮径の又はつぶれた形状を維持される。冠動脈の目的部位に達すると、ステントの直径を減少させる傾向の力は緩められ、それによって、ステントは、冠動脈の狭窄部分を支持及び／又は拡張させることができる。

図1及び2を参照すると、本発明にしたがった、つぶれた又は縮径の生体吸収性ステント10は、縮径のステントをデリバリーシース12内に設置することによって、血管の目的部位に移動させることができる。ガイドシース12は、右又は左の冠動脈口まで、大動脈16を通して、ガイドカテーテル14を通して順に導かれる。その後、ステント運搬シース12は、ガイドワイヤー18に沿ってガイドカテーテル14の先端部から、目的冠動脈内に、そして狭窄病変20の位置に進む。

第2シース22はつぶれたステント10の基部に設けられ、外部シース12からのステント10の除去を容易にするために用いられる。より具体的には、図3及び図4を参照すると、シース12が冠動脈の目的とする狭窄部位20に設置されると、内部の基部シース22が、その場所に保たれる一方、外部シースは、ステント10の基部の方向に引き込まれる。外部シース12の除去は、ステント10をつぶれた形状に保持する力を取り除き、こうして、ステントが、冠動脈の狭窄部

る。バルーン32の膨脹は、ステント10とバルーン32との間の接着剤の接着の点を乱すことにより、バルーンの外表面からステント10を放す。ステント10の接着剤の接着が放されると、ステントは解放されて、予め決められた形状に戻る傾向になり、こうして、再膨脹又は自己膨脹する。バルーン32の膨脹と同時に、自己膨脹性ステントが十分に膨脹し、血管を支持して保護することを保証する。さらに、バルーンの膨脹は、同時に血管の狭窄部位の膨脹をもたらし、又は促進する。こうして、バルーンカテーテル30は、本発明のステントのためのデリバリーシステムを与えるのみならず、ステントが適切な位置で十分に膨脹し、同時に、血管の目的部分を膨脹させることを保証する。

メッシュ状のステントを与える代わりに、自己膨脹性、又は積極的に膨脹可能かを問わず、本発明にしたがったステントは、生体吸収性材料のシート又は複数のシート若しくは細片として形成することができ、それは、冠動脈のような身体経路の壁を膨脹及び支持するための実質的に円筒形状を定義するように、形成され又は巻かれる。こうして、図7に示される本発明の特定の態様、すなわち、本発明にしたがったステント50は、生体吸収性材料の一連の細片52からなり、これは、予め決められた間隔をあけた関係で、第1及び第2の細長い支持及び固定リボン54、56に支持される。細片状のリボンは、生体吸収性である。

リボン54は、通路開口部60とともに室58を有する。複数の室58が与えられてもよく、又は連続の若しくは断続

的開口部を有する連続的な室58でもよい。生体吸収性材料の各細片52は、拡大された長さ方向の端部を有し、又は比較的大きい長さ方向の端部62を与えるように、そこに取り付けられた球状部材を有する。図示するように、各生体吸収性細片52の球状端部62は、リボン54に定義されたスリット又はスロット60を通して、球部62の通過を促進する一方、逆方向に生体吸収性細片が入ることを妨げるように、先細の壁を有する。リボン54は、複数の進む通路64をさらに含み、その通路を生体吸収性材料の各細片52が通過する。

図20内で自己膨脹し、血管壁を支持してかつ拡張する(図4)ことを可能にする。内部シース22は、ステント10が、外部シース12とともに基部の方向に移動することを妨げる。その後、ガイドワイヤー18及びガイドカテーテル14と同様に、内部及び外部シース22、12を、導管システムから取り除くことができる。或いは、内部及び外部シースは、取り除かれることができ、バルーンカテーテル(図3及び4には図示せず)は、ガイドカテーテル14を通してガイドワイヤー18に沿って、膨脹したステント10の内部に導かれた。その後、バルーンは、冠動脈の壁にステントを堅く係止させるため、及び／又はステントのみによって与えられた動脈の拡張を増大させるために、ステント内部で膨らませることができる。

或いは、図5及び6を参照すると、本発明にしたがって形成されたステントは、バルーンカテーテル30上の冠動脈の狭窄部分の位置に移動させることができる。より具体的には、図4を参照すると、わずかに伸びた形状の縮径のステント10は、バルーンカテーテル30の端部に設けられたつぶれたバルーン32の外表面にしっかりと取り付けられることができる。ステント10は、適切な生体親和性ニカワ又は接着剤で取り付けられる。

ステント10がしっかりと取り付けられたバルーンカテーテル30は、その後、ガイドワイヤー34に沿って、冠動脈のような血管の狭窄部位の位置に導かれる。バルーンカテーテル30が適切に位置すると、端部のバルーン32が膨脹す

る。第2の伸びたリボン56もまた、生体吸収性細片52の球部62を受け取るための室66を含み、そのようなそれぞれの受容室66のために、第1及び第2の通路68、70が与えられる。リボン56の壁厚は、球部受容室66の各側で異なる。一方の側においては、壁は、生体吸収性細片52の球部の傾斜した表面の係止した壁の偏向を可能にするための比較的薄い部分72を有する。他方の壁は、球部62の傾斜した壁との係止が偏向しない、比較的厚い部分74を含み、こうして、柔軟な壁72を通して入っている球部62は、室66内に保持され、室66の対向する壁74から抜け出すことはできない。生体吸収性細片52の対向する長さ方向の端部76は、図10に示すように、第2リボン56に取付けられている。適切な手段は全て、そのような取付けのために与えられるが、そのような取付けは、生体親和性ニカワで与えられると最良であることを留意するべきである。

図10に示すように、第2リボン56に取付けられている。適切な手段は全て、そのような取付けのために与えられるが、そのような取付けは、生体親和性ニカワで与えられると最良であることを留意するべきである。

身体経路への生体吸収性ステントの挿入に先立ち、ステントは、特に図8に示すようなコンパクトな形状にある。

図8に示すステント50が、冠動脈のような狭窄した身体経路の所望の部分内で膨脹する場合、ステントを膨脹させるために、ステントの中心から外に向かって力が適用される。これは、生体吸収性シートの球部62又は細片52が、第1リボン54の外に向かって（図9中の左に）、球部受容室58の外側へ、押し進められることを引き起こす。同時に、生体吸収性細片は、第1リボン54中の通路64を通して、図9に示すように左に導かれる。加えて、生体吸収性細片は、第2リボン中の球部受容室66を通して（図10中の右に）移動する。結局、図11に示すように、ステントは最大直径に達し、そのとき、生体吸収性細片52の球部62は、第2リボン中の室66の壁72を偏向させてその室内に入るが、比較的厚い室壁74によって、さらに室66を通過することはできない。こうして、図7に示されるステント50は、図11に示す第2の形状まで拡大させるために、ステントに積極的に力が適用されるまで、縮径形状（図8）を保持する。ステントが膨脹すると、球部62は、第2リボン中に取り込まれ、偏向可能な壁72を通して戻る、又は室の前方の壁を通して室66の外に出ることはできない。こうして、ステントは、大きな直径の形状を同様に保持するであろう。

生体吸収性細片が、ステントの長さに沿って個々に間隔をあけているので、血液はステント内部から隣り合う生体吸収性細片の間の外部へ流出することができ、血液が生体吸収性

ステント材料を通して、直接流れる孔を与える必要はない。しかしながら、そのような孔は設けることができ、組織の内部成長を促進するために望ましい。さもなければ、生体吸収性材料の細片は、血液流と組織成長とを可能にするために、その中の細孔及び／又は孔を有することが有利である。細片の幅が十分に狭い場合、それは、ステントの長さに沿って延びた寸法が小さく、そのとき、前記細孔及び／又は孔は必要ない。

また或いは、本発明にしたがって形成された生体吸収性ステント80は、生体吸収性材料の1組のシートの形状82とすることができ、そのシートは、尖叉（tine）受容空洞に内部で接合されている複数の尖叉86の形状を有するいくつかの固体生体吸収性材料をともなう、尖叉受容空洞84を定義するために、相互連結されている。こうして、尖叉部材86は、図14に示すように尖叉受容空洞84の第1の端部に相互連結されており、生体吸収性構造物は、各尖叉部材86が、尖叉受容空洞84の対向する端部に挿入された状態で、実質的に円筒状に巻くことができる。実質的に減少した形状の生体吸収性ステント部材を提供するために、尖叉部材は、図15に示すように尖叉受容空洞の中に挿入される。縮小した形状のステントの内側に膨脹力を適切に適用することによって、尖叉部材86は、尖叉受容空洞84を定義する生体吸収性シート82に対して摺動し、こうして、図16に示すように、ステントの内径が拡大する。本発明のこの態様によれば、ステントは、尖叉部材86と尖叉受容空洞84との摩擦

の内部作用によって縮径形状を保持される。同様に、拡大した径の形態において、摩擦力は、ステント80の尖叉部材86と尖叉受容空洞84とを所望の配置に保持する。

図14に模式的に示すように、孔88は、血液がそれらを通して流れること、及び／又は内皮組織が内部成長することを可能にするように、尖叉受容空洞84を定義する生体吸収性シート82と尖叉部材86とを通して定義される。尖叉と尖叉受容空洞とを定義する生体吸収性材料はそれ自体、組織の内部成長を可能にするため、及び／又は以下でより詳述するような、その中での薬剤の取り込みを可能にするために、多孔質とすることができる。図14に模式的に示すような孔88は、説明の目的のためだけであり、孔88及び生体吸収性材料の相対的な大きさは、必ずしもその図に示すようなものである必要はない。

特に図17及び図18に示すような本発明のさらに他の態様によれば、本発明のステント90は、生体吸収性材料のシート92を単純に巻き上げた形状とすることができる。生体吸収性材料が、形状保持記憶を有する場合、例えば熱硬化されて予め決められた直径のロールとするために、生体吸収性材料を形成することができる。その後、ステントは、材料をさらに巻くことによって直径が減少した形状に強制され、その形状は、ステント90自体によって与えられたバックル状保持部材の手段、又はカテーテル部材の内部若しくはその上のステント90を挿入することのいずれかによって維持される。その後、直径が縮小された形状にステントを維持する傾

向の力が緩和されると、ステント90は、本来の直径まで、又は本来の直径に近い直径まで自己膨脹するであろう。

ステントが膨脹可能、すなわち、歪んだいかなる形状をも実質的に維持する場合、ステントは、それが本来維持する縮径形状に巻くことができ、その後、その内部表面に膨脹力を適用することによって、所望の直径まで膨脹させることができ、膨脹力をゆるめた際に、実質的に拡大した径の形状を保持するであろう。

図17に特に模式的に示すように、本発明のこの態様によって与えられる生体吸収性シート92は、複数の細孔及び／又は孔96をも有し、それらは、ステント90を通る血液の流れ、及び／又は内包のための組織の内部成長を可能にするために定義された。生体吸収性材料は、多孔質とすることができ、さらに、それらを通して組織の内包、血液流を高めるため、及び／又は、治療される人体経路の目的領域まで薬剤を運んで受け取るための空洞を与えるように定義された孔を含んでもよい。或いは、以下でも詳述するように、ステントの材料は、形成されたときに、その中に取り込まれた薬剤を有してもよく、その薬剤は、そこから次に述べる体内の配置に滲出するであろう。特に図17に示された孔の相対的な大きさは、模式的であって実際の実施においては、ステントを通る細孔又は孔は、これらに示されたより大きくても小さくてもよい。

上述したように、本発明により形成されたステントは、好ましくは生体内分解性ポリマー材料で形成される。選択され

る特有のポリマー及びその厚さは、特に、生体分解及び生体吸収の速度を決定し、生体分解及び生体吸収の間のステントの構造特性は、それゆえ、所望の吸収時間及びステントの特性にしたがって選択されるべきである。

本発明に係るステントの形成に使用するために適切な材料は、所望の幾何学的構造に織られた場合、少なくとも100 mmHg、好ましくは少なくとも200 mmHgのつぶれ圧力に耐える十分な強度をステントにもたらすようなものである。適切な材料は、毒性反応を起こさず、又はステント位置で存在する環境レベルにおいて、発癌物質として作用しない。適切な材料は分解し、生理的に受理できる分解生成物の生成をともなうて吸収され、強度及び質量の損失は、特有の生体環境及び臨床作用条件に適切である。

本発明の好ましい態様によれば、ステントは、ポリ-L-ラクチドで形成される。他の好ましいステント形成材料は、β-ヒドロキシ酪酸のホモポリマー及び他のヒドロキシ脂肪酸をともなうその共重合体と同様に、DL-ラクチド、D-ラクチド、又はグルコライドをともなうL-ラクチドの共重合体を含む。nが好ましくは5~13の $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ のω-ヒドロキシ酸のポリマー、及びxが好ましくは4~16である $\text{HO}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_x-\text{CO}_2\text{H}$ 、yが好ましくは2~18である $\text{HO}-(\text{CH}_2)_y-\text{OH}$ の脂肪族二塩基酸及びジオールのポリマーもまた、加水分解速度を変えることによって特徴付けられるステントをつくるために使用することができる。

に好ましい材料である。ポリラクチドのようなポリエステルは加水分解は、酸及び塩基によって触媒作用を受ける。血液のpH(7.3~7.4)は、加水分解に触媒作用を及ぼすのに十分でない。しかしながら、ポリマーの内部で生じる加水分解は、ゆっくりと拡散して分解を自動的に促進する触媒として作用する酸性分解物(乳酸及びそのオリゴマー)を生じるであろう。望ましい場合には、ポリマープロセスの間に、クエン酸、フマル酸、又は比較的非毒性のその他の酸のような賦形剤を加えることによって、分解速度をさらに速めることができる。酸の添加は、好ましくは、埋め込みに先立って、ポリマーの分解を最小にするためのポリマープロセスの間の最終加熱後に行なう。例えば、フマル酸は、乾式紡糸に先立って、ポリ-L-ラクチドの溶液(例えば、塩化メチレン溶液)中に混合することができる。溶媒は、例えば、暖気中で容易に蒸発させることができ、繊維はステントの形に織られて成形される。ポリマー中へのフマル酸の添加量は、0.1~1.0%が好ましい。酸賦形剤を伴うステントの貯蔵寿命は、それらを乾燥させて保ち、高温を避けることによって、延ばすことができる。

γ照射に曝すことは、結果として生じる、ステントの分解を促進する酸基の形成をともなう鎖の切断を引き起こすために、また、使用することができる。線量が高くなると、ステントはより早く分解するであろう。

ステントの分解及び吸収を促進するために使用することができるその他の添加物は、それ自体は酸性ではないが、加水

nが好ましくは6~13の $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-$ 、及びxが好ましくは6~12であって、yが好ましくは4~12である $\text{NH}-(\text{CH}_2)_x-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_y-\text{CO}-$ のポリイミドもまた、特に、ポリ-L-ラクチドで活性化されたものより速い分解が有利な場合に使用することができる。

nが好ましくは2~8の $\text{HO}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{OC}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$ の二塩基酸からの無水物ポリマーは、ある範囲のヤング率と吸収速度を与え、例えば、炭素数約12までのα-ω-脂肪族二塩基酸とこれらの共重合体は、ある種の環境下で有利な、速められた生体吸収速度を有するステントを与えるために使用されることができる。

Rがアルキル基、好ましくは CH_3- 又は C_2H_5- のような低級アルキル基であって、X及びYが、例えば、 $-\text{C}_6\text{H}_4-$ 、nが1~12の $-(\text{CH}_2)_n-$ 、又は $-\text{C}_6\text{H}_4-$ 基と $-\text{CH}_2-$ 基との組合わせである $(\text{RO})_3\text{C}-\text{X}-\text{C}(\text{OR})_3$ と $(\text{HOCH}_2)_2\text{CH}-\text{Y}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ との反応により形成されたようなポリオルトエステルもまた、使用することができる。そのようなポリオルトエステルは、生体環境下で分解し、生体吸収された生成物を生じる。R、X、及びYを変化させることによって、ある範囲の疎水性特性及びヤング率を達成することができ、その結果、堅さと生体内分解性を変化させたステントが得られることを、当業者は理解するであろう。

上に示したように、ポリラクチドは、ステント形成のため

分解してポリマーよりも急速に酸を生じる物質である。例は、ラウリン酸又はd i t e r t. プチルマレートのような酸のt e r t. プチルエステルである。そのような添加剤は、暖かく湿った酸性環境中で生体内分解を開始させるために分解され、さらに分解を促進する触媒が発生する。

生体内ポリマーの分解を促進する添加物の設計に使用される同様の原理は、また、分解を促進するラクチドとともに使用するためのコモノマーをつくるために使用することができる。例えば、酒石酸の低分子量ポリマーは、エチルオルトアセテートで酒石酸を処理し、エチルアルコールとエチルアセテートとを蒸発させることによってつくることができる。2,3のオルトエステル単位を含むこの低分子量ポリエステルは、ラクチドの中に組み込まれ、重合条件に供されて、カルボキシル酸を生じる加水分解可能な基をともなうラクチド/酒石酸共重合体を与えることができる。ポリマー添加物と同様に、そのような可能性を有する多数のコモノマーが存在することを、当業者は理解するであろう。生体内で使用する場合、炎症性又は毒性の反応を引き起こさないもの、及び生体内で使用する場合に、分解及び吸収の所望の再生率を与えるものが好ましい。

加水分解の際に緩衝作用を与えるコモノマー又は添加剤は、より速い分解材料が必要な場合に、生体内分解を抑制するために使用することができる。例えば、ラクチドと共重合させた少量(約1~5%)のアラニンは、生体内分解を抑制するために使用することができる。その他のアミノ酸は、分解を

抑制するために、共重合を経て組み込まれ、 n が1~17、好ましくは5~10の $-NH-(CH_2)_n-CO-$ のようなセグメントを与えることができる。

以下に示す、本発明を限定するものではない実施例は、ステント製造プロセスにおける溶融紡糸の使用を説明する。当業者は、溶融紡糸が分子量を低下させることを理解するであろう。すなわち、重合の間に達成された分子量は、ポリマーが溶融した場合、かなり急速に減少する。最終生成物中のより高い分子量は、以下のことを与えるので有利である：i) 強度及び靱性を増加させる；ii) 変形後の弾性再生を改善する；及びiii) 分解及び吸収速度を減少させる。

溶液からの紡糸は、高温（約190℃）溶融押出の代わりに使用することができる。塩化メチレン（b. p. 55℃）は、そのようなプロセスに好ましい溶媒である。溶媒は、i) 紡糸口金から下降するプロトファイバーから、暖気で溶媒を蒸発させること（乾式紡糸として当業者に既知である）、又はii) ポリマー溶液を液浴中に噴出させること（湿式紡糸として当業者に既知である）、なお、この液体はポリマーの非溶媒であるが、紡糸溶液中の溶媒、例えばメチルアルコールと混合できる；によって紡糸プロセスの間に除去することができる。

本発明のステントは、その中に組み込まれた、又はその上に被覆された、平滑筋細胞抑制剤（例えば、成長因子抑制剤、又は細胞障害剤）、コラーゲン抑制剤、血管拡張剤（例えば、プロスタグランジン又はその類似物）、又は抗血小板物質及

び／又は抗血栓物質（例えば、アルビリン、ヘパリン又は組織プラスミノゲンアクチベーター）のような1又はそれ以上の薬剤を有することができる。（放射線不透過充填剤のような映像剤もまた、ヒドロゲルのような流線形の血液流を改善する薬剤として使用することができる。）そのようなステントは、危険を伴う局部的に高い薬剤濃度を、直接、例えば再狭窄のような領域において達成するために使用することができ、また一方、計画性のある薬剤投与に関連する、例えば、毒性のような問題を避けることができるので、優れた薬剤放出手段である。ステントからの薬剤の時間を決められた放出は、ステント形成ポリマー自体からの遅い拡散が行なわれるように、ステントを形成すること、又は被覆を通して又は被覆からの薬剤のゆっくりとした拡散が行なわれるように、ステントを被覆することのいずれかによって達成することができる。

好ましい態様においては、ステントの外部（“外皮”）は、薬剤を収容するためにステントを作製した後に、多孔質につくられる。細孔は、真空及び静水圧（例えば、6,000~20,000 psi）を交互に用いて、マトリクスを形成する薬剤／ゲルで満たされてもよい。必要ならば、その後、ステントは、マトリクスがゲルとして硬化することを引き起こす薬剤と接触させることができる。

多孔質の外皮は、ステント、又はそれからステントが形成されるフィラメントを、フィラメントの外層を膨潤させる溶媒中に浸漬することによって形成することができる。理論的

には、溶媒の拡散は、かなりゆっくり起こるが；拡散は、例えば溶媒を冷却することによって遅くすることができる。このようにして、フィラメントのコアは、溶媒に供している間に影響されない。膨潤した外層を有するフィラメントは、その後、フィラメントがつくられているポリマーに対して“非溶媒”である試薬に浸漬され、その試薬は、膨潤溶媒により溶液を形成する。この試薬は、好ましくは、第1の溶媒より急速に拡散する。加熱は、膨れた領域への試薬の拡散を促進するために使用することができ、こうして、ステントフィラメント上の多孔質外皮の形成をもたらす相分離を引き起こす。ポリ-L-ラクチドをポリマーとして使用した場合、膨潤溶媒としてクロロホルムを、相分離を引き起こす試薬としてメチルアルコールを使用することができる。細孔形成は、溶媒として、例えば、オルトエステル（メチル又はエチルオルトギ酸、又はオルト酢酸）、及び塩化メチレン、非溶媒として水の混合物を用いて、ポリ乳酸／ポリ酪酸ポリマー及び共重合体中で行なわれる。オルトエステル／水の反応生成物のCEDの変化は、相分離を生じさせると予想され、オルトエステルの分子量は、溶媒外への低速の拡散を引き起こす。ナイロン6/6をポリマーとして使用した場合、膨潤溶媒として75%水性ギ酸が、相分離試薬として5%水性ギ酸が使用される。その他の適切なポリマー／溶媒／試薬の組み合わせもまた、用いることができる。当業者は、特有のポリマーに使用すべき適切な溶媒／試薬を容易に決定することができる。

適切なゲル化システムの例は、アルギン酸ナトリウムと中性ヘパリンとの混合物を含む。これが細孔中に導かれた後、フィラメントは、アルギン酸のゲル化を引き起こす水性塩化カルシウム中に浸漬される。

上述したように、運ばれる薬剤は、ステント中に取り込まれることができる。薬剤が取り込まれる方法は、用いられる紡糸技術（溶融紡糸、乾式紡糸、又は湿式紡糸）に依存する。（一般的には、Rodgiquiz, 参照）

当業者は、紡糸がその融点を越えるポリマーの加熱を含むとき、この方法と関連して使用される薬剤の範囲は、幾分制限されることを理解するであろう。一方、高温において十分に安定で、非反応性の薬剤は、押出しに先立ってポリマーと混合することができる。

乾式紡糸において、ポリマーは溶媒に溶解し、溶液は押出されて、溶媒は暖気によって除去される。溶融紡糸のときと同様の分析を行なうことができるが、温度は実質的により低く、取り込まれ得る薬剤の数は増加する。

湿式紡糸においては、ポリマーは溶媒中に溶解し、ポリマーに対する“非溶媒”である第2の液体中に押出されるが、それは、ポリマーに対する溶媒を抽出し、ファイバーを凝集させるであろう。このプロセスについての分析は、2種類の液体の相対的な拡散性について上述した、多孔質外皮の開発についての場合と同様であるが、湿式紡糸は、ファイバー直径の全体に細孔を与える。薬剤は、凝集後にファイバーを浴に通して、洗浄することにより取り込まれる。その後、細孔

は、引張り、加熱、又は溶媒に曝すことによって部分的につぶれ、それによって、フィラメントをとおして薬剤を閉じ込める。感熱性薬剤が取り込まれると、そのとき、用いられるその後のプロセスは、高温を避けなければならない。例えば、熱硬化プロセスは、化学的硬化と取り替えることができる（以下参照）。

その他の方法もまた、本発明のステント中に薬剤を取り込むために使用することができる。例えば、水への溶解度が小さい粒子は、押出しの前にポリマーに加え、製造後に滲出させて細孔を発生させることができる。単量体のラクチドは、押出しの前に取り込まれ、その後、滲出させることができる。非常に小さい細孔は、押出し後のどの工程においても、プロパンのような超臨界流体中で、ポリマーを膨潤させることによって発生させることができ、その後、液相がまったく存在しないように、圧力を減少させる。すべての場合において、薬剤を含む溶液は、静水圧によって、ゲル化試薬とともに、又はともなわずに細孔内に強いられて、薬剤の外への拡散を制御することができる。

当業者は、上述の記載から、本発明に係るステントは、事実上、全ての薬剤の放出のための手段として使用することができることを理解するであろう。しかしながら、製造プロセス、特に薬剤がステント中に取り込まれるこれらの状況においては、運ばれるべき薬剤の活性が減少したり無効にならないように選択されることを保証するために、注意を払わなければならない。さらに、上で示した紡糸技術を使用するため

実施例

ステント製造

35,000ダルトンの平均質量を有するポリ-L-ラクチドの熔融押出しによって得られた長方形、又は円柱状のモノフィラメントを、その長さの60%まで引張り、円柱状フィラメントについて0.18mmの最終直径を与えた。これらのファイバーは、直径3.17mm、4~8フィートのテフロン製マンドレル上で、8本の端部を用いて編組みプロセスで編組んだ。（4本のフィラメントは右回りに移動し、4本のフィラメントは左回りにらせん状に移動し、各フィラメントは、交差するフィラメントの上又は下を交互に動く）その後、フィラメントは、それぞれの間隔が所望のステントよりわずかに長くなるような間隔で（典型的には、長さ0.5~2.0cm）、2つのワイヤーツイストでマンドレルにしっかりと取り付けられた。2つのワイヤーツイストの間隔は、アニール中にファイバーが収縮するのを抑制する一方、アニール後にマンドレルとファイバーとが、単ステント長さを与えるために、ワイヤーの間で切断することができるような間隔である。（アニールの目的は、アニール後に歪んだ場合、ファイバーが螺旋状に戻らないように、熱硬化させることである。）アニールは、140℃で15分間行なわれた。（より高い温度（融点未満）は、より短いアニール周期を可能にし、約110℃のより低い温度は、より長時間でより有効に作用する。）アニールは空気中で行なわれるが、窒素のような不活性雰囲気、又は真空アニールは、幾分高い分子量

に、ステント形成の硬化工程の温度もまた、考慮しなければならない。アニールにかわるものとして、110~140℃の範囲内の温度まで加熱することが含まれ、化学的硬化を使用することができる。とりわけ、ステントは、蒸気、又は貧溶媒、若しくは酢酸エチルのような弱い膨潤試薬の溶液、その後、溶媒/試薬を除去するために空気、又は真空乾燥に曝すことができる。

特に熱的失活性の薬剤（例えば、プロテイン、組織プラスミノゲン活性剤を含む）は、好ましくは、上述したようなステントに形成された多孔質外皮内に取り込まれる。そのような薬剤の場合のステントの殺菌は、 γ 照射を用いて行なわれる。

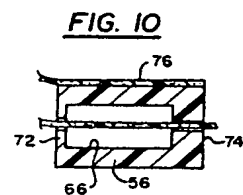
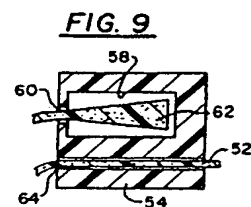
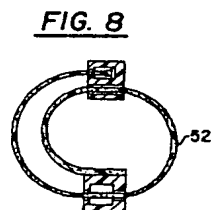
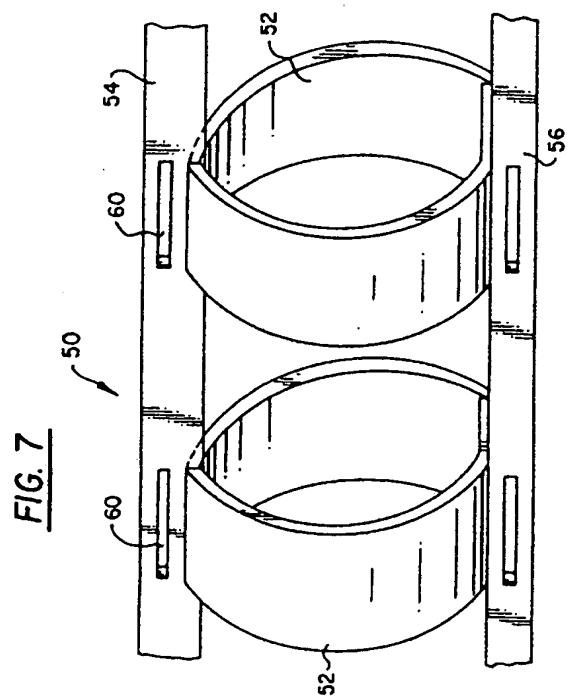
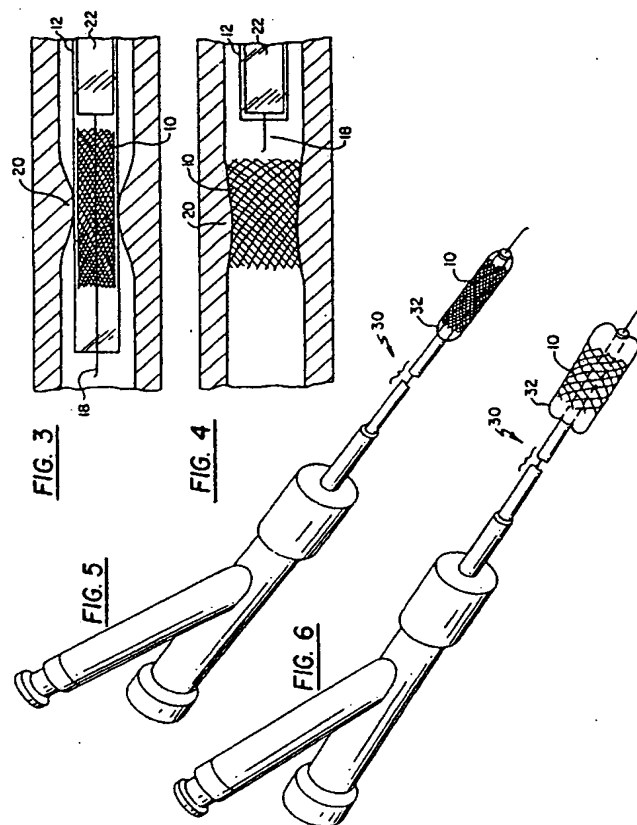
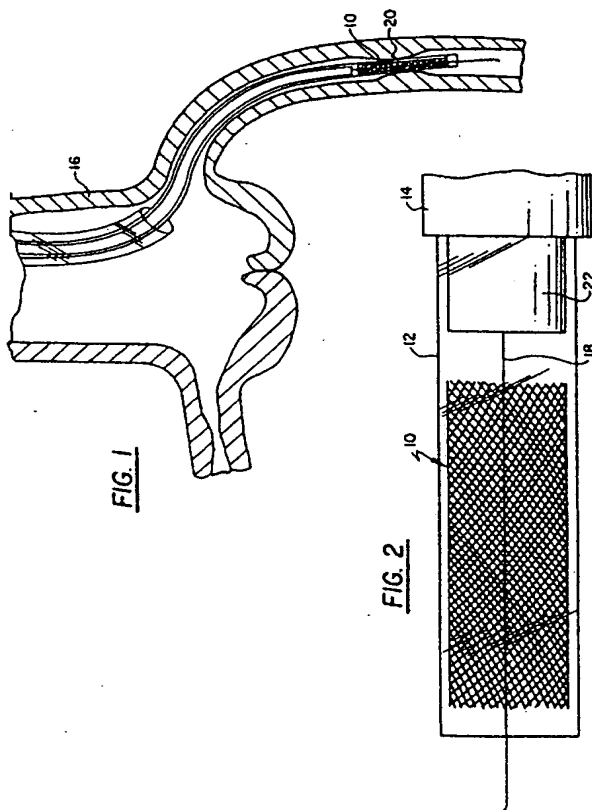
当業者は、ステント内に取り込まれた、又はその上に被覆された薬剤の量が、求められる治療に依存することを確認するであろう。そのような決定は、過度の実験なしに行なうことができる。

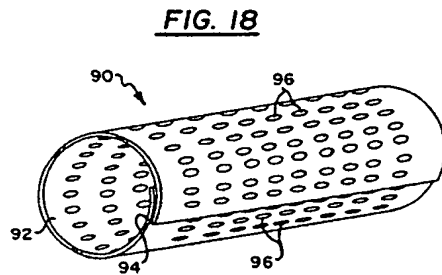
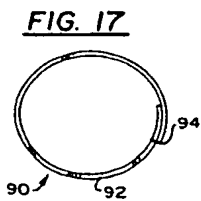
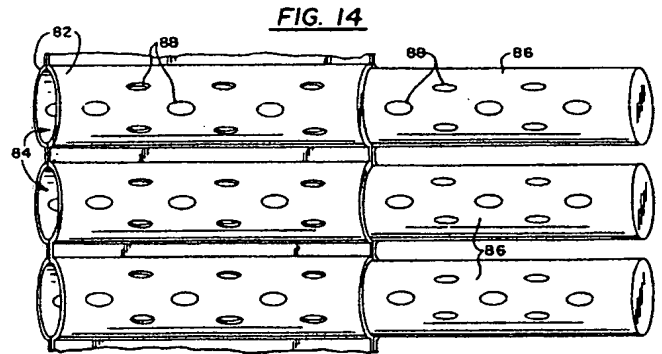
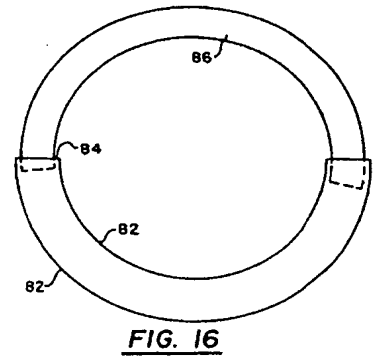
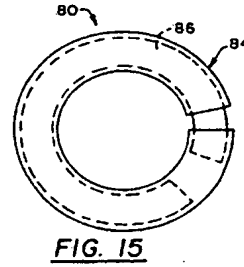
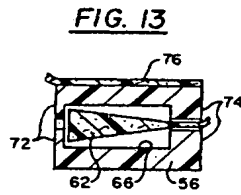
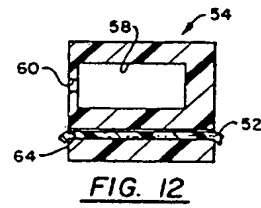
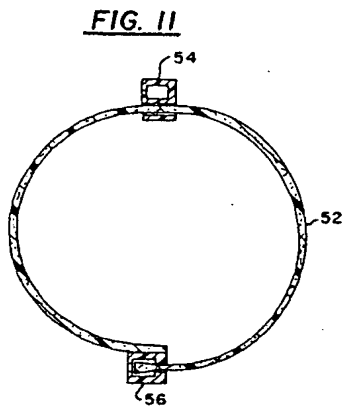
以下の制限のない実施例を読むことから、当業者は、分子量、大きさ、引張り比、温度、及び溶媒の変更は、実質的に生成ステントを変えることなく、全て可能であることを理解するであろう。

の製品をもたらす。

部分的に形成されたステントのフィラメントは、所望の端部の交点において、クロロホルムのような揮発性溶媒中のポリ-L-ラクチドの溶液の小滴で互いに接着され、それによって最終長さを決定し、マンドレルから取り除かれる。溶媒が実質的に蒸発したとき、ステントを切り取って、接合箇所を越えたファイバーのほとんどを除去し、接合箇所は、両端部を溶融させて、滑らかにする熱したワイヤーの近くに至らせた。

本発明は、最も実務的で好ましい態様と考察される点に関して説明されたが、本発明は開示された態様に制限されず、反対に、クレームの範囲内に含まれる種々の変更や同等の装置に及ぶものであることを理解すべきである。例えば、予め形成されたステントは、正確な円筒である必要はないが、ステントの長さに沿って変化する断面を有してもよい。さらに、熱的アニールの代わりに、溶媒硬化を用いることができる。溶媒硬化は、薬剤がステント中に取り込まれる場合に、特に有利である。加えて、本発明の自己膨脹ステントは、尿管やファロピウス管のような、冠動脈以外の身体経路に有利に使用されることができ、そのような他の用途及び形状は、クレームによってのみ制限される。





要約書

血管のような身体経路の狭窄部位に設置するための生体吸収性ステント（10、50、80、90）であって、このステントは、鼓動の連続的な応力に曝される間の、動脈破壊又は動脈瘤形成のような長期的な埋め込みの不都合を避けるために、例えば血管のような狭窄部位までの、安全かつ効果的な導入のために柔軟である。ステントは、生体吸収性材料から形成され、ステントの組織内部成長及び内包を促進するように、多孔質又はそれらを通して定義された孔を有する。ステントは、日、週、又は月の所望の期間内で、内包の後に、内包及び生体内分解、又は生体吸収され、それによって、溶解した物質の血栓形成の可能性、又はその他の危険性を最小限にし、長期にわたる埋め込みの不都合を避ける。

第1頁の続き

優先權主張

⑤21991年2月21日⑤3③米国(US)⑤1658,708

⑦發明者

クラーク、ハワード・ジー、ザ・サード

アメリカ合衆国、ノース・カロライナ州 27705、ドウルハム、ボックス 76ビー、ルート 1

⑦發明者

ウォーカー、ウィリアム・エフ

アメリカ合衆国、ニューヨーク州 14469、ホルコム、エディ・ロ
ード 7507

⑦出人

クラーク、ハワード・ジー、
ザ・サード

アメリカ合衆国、ノース・カロライナ州 27705、ドウルハム、ボックス 76ビー、ルート 1

⑦出題人

ウォーカー、ウィリアム・エフ

アメリカ合衆国、ニューヨーク州 14469、ホルコム、エディ・ロ
ード 7507